

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4693474号
(P4693474)

(45) 発行日 平成23年6月1日(2011.6.1)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 21/27 (2006.01)

GO 1 N 21/27 Z

A 6 1 B 5/145 (2006.01)

A 6 1 B 5/14 3 1 O

請求項の数 3 外国語出願 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2005-117542 (P2005-117542)	(73) 特許権者	501205108
(22) 出願日	平成17年4月14日 (2005.4.14)		エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチェ
(65) 公開番号	特開2005-308742 (P2005-308742A)		ン ゲゼルシャフト
(43) 公開日	平成17年11月4日 (2005.11.4)		スイス連邦、ツェーハーー 4 0 7 0 パー
審査請求日	平成17年5月13日 (2005.5.13)		ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1
審査番号	不服2008-16318 (P2008-16318/J1)		2 4
審査請求日	平成20年6月26日 (2008.6.26)	(74) 代理人	100098464
(31) 優先権主張番号	102004020160.9		弁理士 河村 洸
(32) 優先日	平成16年4月24日 (2004.4.24)	(74) 代理人	100149630
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 藤森 洋介
		(74) 代理人	100154449
			弁理士 谷 征史
		(72) 発明者	アルヌルフ スタイブ
			ドイツ連邦共和国、6 8 7 2 3 オフター
			スハイム、ラウシング 2 3
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトや動物の生体中の被験成分濃度をモニタリングする方法並びにその装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトまたは動物の生体内における被験成分濃度を連続的に監視する方法であって、
被験成分濃度に関連する被験成分値 $y(t_n)$ を連続する時刻 t_n で求める工程と、
数式

【数 1】

$$y(t_{n0} + \Delta t) = F(t_{n0}, t_{n0-\Delta n}, \dots, t_{n0-(m-2)\Delta n}, t_{n0-(m-1)\Delta n})$$

を用いて、時刻 $t_{n0} + t$ の時点における被験成分値の予測値 $y(t_{n0} + t)$ を算出する工程と、

前記予測値 $y(t_{n0} + t)$ が、所定値からしきい値を超えて変動する場合に信号を発生する工程とを含み、

関数

【数 2】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

が

【数 3】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に依存し、かつ、前記関数 F が、時刻 t_{n0} における被験成分値 $y(t_n)$ の進行を、被験成分値 $y(t_{n0})$ の近傍 $U(t, y(t))$ に、

【数 4】

$$\sigma^2 \geq \frac{\sum_{(t_k, y(t_k)) \in U(t, y(t))}^{n0} [y(t_k) - F(t_k - \Delta t, t_{k-\Delta n} - \Delta t, t_{k-2\Delta n} - \Delta t, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n} - \Delta t, t_{k-(m-1)\Delta n} - \Delta t)]^2}{n0}$$

であり、予測値 $y(t_{n0} + t)$ の予測に用いる許容誤差である σ で近似するために使用され、前記 $n0$ 、 m および n が整数であって、
該関数 F が、数式：

【数 5】

$$F = a_0 + \sum_{j=1}^m y(t_{k-(m-j)\Delta n}) a_j$$

である係数 $a_0 \sim a_m$ で表され、
該係数 $a_0 \sim a_m$ が、合計

【数 6】

$$\sum_{(t_k, y(t_k)) \in U(t, y(t))}^{n0} \left[y(t_k) - a_0 - \sum_{i=1}^m y(t_{k-(m-i)\Delta n} - \Delta t) a_i \right]^2$$

を最小にすることにより求められる方法。

【請求項 2】

追加ステップにおいて、時刻 $t_n = t_{n0} + t$ における被験成分値 $y(t_{n0} + t)$ の近傍 $U(t, y(t))$ において関数

【数 7】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

が $y(t_{n0} + t)$ に予測値を算出するために適応され、その結果適応化された関数 F が既定の誤差範囲内において近傍 $U(t, y(t))$ に含まれる被験成分値 $y(t_n)$ を近似すると共に該近似算出した被験成分値 $y(t_n)$ を元に更なる予測値 $y(t_{n0} + 2t)$ を算出する請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

ヒトまたは動物の生体内における被験成分濃度を連続的に監視する装置であって、
被験成分濃度に関連する被験成分値 $y(t_n)$ を連続する時刻 t_n における測定信号として測定する測定ユニット (12) と、

数式

【数 8】

$$y(t_{n0} + \Delta t) = F(t_{n0}, t_{n0-\Delta n}, \dots, t_{n0-(m-2)\Delta n}, t_{n0-(m-1)\Delta n})$$

を用いて、時刻 $t_{n0} + t$ の時点における被験成分値の予測値 $y(t_{n0} + t)$ を算出する工程と、

前記予測値 $y(t_{n0} + t)$ が、所定値からしきい値を超えて変動する場合に信号を発生する工程を処理するマイクロプロセッサ (4) であって、

関数

【数 9】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

が

10

20

30

40

【数 1 0】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に依存し、かつ、前記関数 F が、時刻 t_{n0} における被験成分値 $y(t_n)$ の進行を、被験成分値 $y(t_{n0})$ の近傍 $U(t, y(t))$ に、

【数 1 1】

$$\sigma^2 \geq \sum_{(t_k, y(t_k)) \in U(t, y(t))}^{n0} \left[y(t_k) - F(t_k - \Delta t, t_{k-\Delta n} - \Delta t, t_{k-2\Delta n} - \Delta t, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n} - \Delta t, t_{k-(m-1)\Delta n} - \Delta t) \right]^2$$

であり、予測値 $y(t_{n0} + t)$ の予測に用いる許容誤差である で近似するために使用され、前記 $n0$ 、 m および n が整数であって、
該関数 F が、数式：

【数 1 2】

$$F = a_0 + \sum_{j=1}^m y(t_{k-(m-j)\Delta n}) a_j$$

である係数 $a_0 \sim a_m$ で表され、

該係数 $a_0 \sim a_m$ が、合計

【数 1 3】

$$\sum_{(t_k, y(t_k)) \in U(t, y(t))}^{n0} \left[y(t_k) - a_0 - \sum_{i=1}^m y(t_{k-(m-i)\Delta n} - \Delta t) a_i \right]^2$$

を最小にすることにより求められるマイクロプロセッサ (4) を有し、
該関数 F を使用して予測値を算出する装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はヒトや動物の生体中の被験成分濃度をモニタリングする方法並びにその装置に関するもので、モニタリングする同成分濃度に換算しえる何らかの被験成分値 $y(t_n)$ を一連の時刻 t_n において観測し同成分濃度を算出するものである。

【背景技術】

【0002】

このような方法ならびに同方法を実施するための装置は、たとえば米国特許第 5,507,288 号明細書に記載がある。ちなみに、同米国特許に記載された方法は医療上重要な意味をもつパラメータである患者体内のグルコース濃度を継続的にモニターしようとするものである。グルコース濃度を経時的に、かつ継続的にインビボ・モニタリングすることで真性糖尿病の長期にわたる影響で生じる極度に重篤な事態（網膜症を原因とする失明など）の発生を防止できることが証明されている。このような経時的データの記録に基づいて所定の医薬品（インシュリン）についてその必要な量を正確なタイミングで投与することになり、ひいては血糖値レベルを健常者のそれに匹敵する狭い目標域内に常時維持することができることになるのである。

【0003】

治療薬品の投与や関連する医療行為の効率をより一層向上させるためには被験成分の濃度をその時点時点で捉えるに留まらずその先の濃度の予測もできることが望ましい。被験成分濃度の先々の値が予測できることは、糖尿病に関しては非常に大きな意義を持つ。その意義はグルコースの血中濃度が限界値を越えて上昇するのをインシュリンの投与で押しとどめることが可能となることに留まらない。それに加えてすぐにもグルコースの血中濃度が限界値以下にまで低下しそうであるといった状況が予見できるようになり、したがって気を失うなどの危険が迫っていることを事前に患者自身に予告でき、患者は糖分の摂取

10

20

30

40

50

を行ってその危険を未然に防止できるようになることを意味する。

【 0 0 0 4 】

ヒトや動物の生体内の被験成分濃度についてその先々到達するであろう値を予測するには、先々の同成分の濃度はそれまでの同成分濃度値の実績にのみ依存するのではなく、その時までの食事や投与された医薬品さらには患者当人の運動量など様々なパラメーターが関与するものであり、そのような予測値の算出は単に実測値を獲得するのと比べてより一層複雑な行為となる。

【 0 0 0 5 】

米国特許第 6 , 2 7 2 , 4 8 0 号明細書にも血液中のグルコース濃度をモニタリングする一方法の開示がある。同米国特許による同濃度のモニタリング方法は血中のグルコース濃度についてそれまでに測定された経時的データから同濃度の先々における値を人工の神経系を用いて予測するものである。しかし、使用される人工神経系にはその使用に先立ってトレーニングを加える必要があり、同トレーニング時に対象とした濃度・時間パターン以外の濃度・時間関係状況が発生するに至っては信頼性ある予測値が得られないという問題がある。

【 0 0 0 6 】

欧州特許出願公開第 1 1 0 2 1 9 4 号明細書は血中のグルコース濃度を経時的に測定し患者個人個人の状況に関する記録、たとえば、炭水化物の摂取記録やインシュリンの投与記録といった特定の観点に関する記録を勘案して同経時的測定値をその後にくる未来の時刻にまで外挿する方法を開示している。この方法の現実的な適用に当たっては、患者個人個人のこのような状況記録を作成、入手しなければならないがそれがこの方法にとって重大な欠陥となっている。なぜならばそのようなデータが簡単に入手できるとはいいがたくまた入手してもエラーを含んでいることが多いからである。

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本願発明の目的は、以上の状況に鑑み、ヒトや動物の生体中の被験成分濃度を連続的にモニタリングすると共にその後先々の同成分濃度を予測する手段を提供することである。本方法は、その中でも特に、過去の時間帯における濃度値の記録のほかには、たとえば食事やインシュリンの摂取記録といったような患者個人個人に係わる状況の記録を必要とせず先々到達するであろう濃度値を予測するというものである。

【 0 0 0 8 】

本目的は、ヒトや動物の生体内における被験成分の時刻と共に変化する濃度を算出するという「被験成分濃度の継続的なモニタリング方法」によって実現される。より具体的には、同成分の濃度に換算しえる被験成分値 $y(t_n)$ を一連の時刻 t_n において求めようとするものであり、同方法は予測対象時点までの時間 t のあいだの被験成分の予測値 $y(t_{n_0} + t)$ を予測するのにも用いられるものであり、同方法は次の工程：

被験成分値

【 数 1 】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に依存すると共に、被験成分値 $y(t_{n_0})$ の近傍 U に被験成分値 $y(t_n)$ の時刻 t_{n_0} における値を事前に規定された許容誤差（ここで U は

【 数 2 】

$$\sigma^2 \geq \sum_{t_k \in U} [y(t_k) - F(t_k - \Delta t, t_{k-\Delta n} - \Delta t, t_{k-2\Delta n} - \Delta t, \dots$$

【 数 3 】

$$\dots, t_{(k-(m-2)\Delta n)} - \Delta t, t_{(k-(m-1)\Delta n)}, -\Delta t)]^p \quad (\text{数式 1})$$

10

20

30

40

50

を満たすものとし n は整数とする) で近似するために使用できる関数

【数 4】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

を定める工程と、数式

【数 5】

$$y(t_{n0} + \Delta t) = F(t_{n0}, t_{n0-\Delta n}, \dots, t_{n0-(m-2)\Delta n}, t_{n0-(m-1)\Delta n}) \quad (\text{数式 2})$$

を使用して予測値を算出する工程からなる。

【0009】

以上のほか、本目的はヒトや動物の生体内における被験成分の時刻と共に変化する濃度を算出するという「被験成分濃度の継続的なモニタリング装置」によっても実現される。より具体的には、同装置は同成分の濃度に換算しえる何らかの測定パラメータに関する一連の時刻 t_n における測定値を測定し測定信号として出力する測定ユニット(12)と、同成分の濃度に換算できる同成分の被験成分値 $y(t_n)$ を前記一連の時刻における測定値に基づいて算出する分析ユニット(3)で構成される。同分析ユニットは予測実施時間 t にわたる被験成分の予測値 $y(t_{n0} + t)$ を予測するのにも用いることが可能であり、その予測の実行には、被験成分値

【数 6】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に依存すると共に、被験成分値 $y(t_{n0})$ の近傍 U に被験成分値 $y(t_n)$ の時刻 t_{n0} における値を事前に規定された許容誤差 (ここで U は

【数 7】

$$\sigma^2 \geq \sum_{t_k \in U} [y(t_k) - F(t_k - \Delta t, t_{k-\Delta n} - \Delta t, t_{k-2\Delta n} - \Delta t, \dots,$$

【数 8】

$$\dots, t_{k-(m-2)\Delta n} - \Delta t, t_{k-(m-1)\Delta n} - \Delta t)]^2 \quad (\text{数式 1})$$

を満たすものとし n は整数とする) で近似するために使用できる関数

【数 9】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

を定め、次に予測値を同関数 F から

【数 10】

$$y(t_{n0} + \Delta t) = F(t_{n0}, t_{n0-\Delta n}, \dots, t_{n0-(m-2)\Delta n}, t_{n0-(m-1)\Delta n})$$

にしたがって求める。

【0010】

本発明になる方法にあつては、ヒトやあるいは動物の生体と同生体中の被験成分はある程度のノイズが入り込みはするものの一意的な値を与える動的なシステムとして、数学的に扱われる。このシステムの経時的な変化は被験成分の濃度の決定に關与する独立変数の数によって定まる次元数の相空間における相の軌跡として表現される。たとえば、糖尿病に関するケースにあつては、これらの独立変数は血中グルコース濃度の将来値の決定にかかわる摂取したブレード単位の数とインシュリンの投与量値とされる。

【0011】

ただし、現実においては、被験成分の濃度の決定に關与する独立変数の数は一般には未知で、そのためにシステムの前記経時的な変化が相の軌跡を用いて記述される相空間の次元数も不明である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

本発明にあっては、被験成分値を予測するためには、そのシステムが大きな次元数をもちかねないとしてもそれら全ての相におよぶ相の軌跡を知る必要はないという事実を利用するものである。同相の軌跡データに一点を外挿するのに必要なはその一点の近傍の相軌跡データが必要なだけである。特に、外挿のためには当該システムの全ての相空間を考慮する必要はなく、かなり少ない次元数の相空間を恣意的に構築しその低次元数の空間内での動きを検討することで充分となる。

【 0 0 1 3 】

当該システムの動きに大きく影響している自由度要素を取り込むに足る次元数が考慮されれば充分となる。すなわち当該システムの動きに無視できる程度にしか影響しない自由度要素は考慮の対象としないで、ここに構築する空間の次元数を少なくするのである。

10

【 0 0 1 4 】

動的システムにおいて二次的システムが二次システム以外のシステムに弱くしかつなっていない場合には考慮から除外できる自由度要素は特に多い。糖尿病を例に採って考えると、投与したインシュリンの量、摂取したブレード単位の数および患者の運動量に依存する二次的システムはホルモンの効果による血液中の糖レベルの調整機構には弱いつながりしか持っていない。

【 0 0 1 5 】

一連の時刻 t_n における被験成分値 $y(t_n)$ を集めた経時的データは、基本的に当該システムの動的変化状況のすべてを含むものである。したがって一連の時刻 t_n における有限個の被験成分値 $y(t_n)$ の集合から（外挿しようとする位置の近傍にあるせいぜい10個程度の被験成分の集合で充分であることが多い）時刻 t_{n_0} における被験成分値 $y(t_{n_0})$ の近傍における相の軌跡の局部的近似値を算出し、すなわち予測対象時間 t 分の将来期間に対して外挿し被験成分の予測値 $y(t_{n_0} + t)$ を算出することが可能となる。

20

【 0 0 1 6 】

ここで関数 F ひいては相の軌跡を近傍近似する元になる被験成分値を互いに近接しすぎる時刻のもので構成することを避けることが重要である。そうしないと観察される値の集合が測定誤差やそれら値に含まれるノイズの影響ばかりを示し当該被験成分の濃度の一定時間帯にわたる動的な状態を反映しないものとなる可能性が高くなる。

【 0 0 1 7 】

測定値に含まれる誤差を統計学的観点から小さくするためにはできるだけ細かい間隔で一連の測定時刻 t_n を設定しそれら時刻における被験成分値 $y(t_n)$ を測定することが望ましい。したがって、相の軌跡を局所近似するに当たっては互いに直接に隣り合う時刻 t_n において測定された被験成分値 $y(t_n)$ を使用するのではなく、前回から2個目、3個目あるいは n 個目に当たる被験成分値を使用することも必要になる。

30

【 0 0 1 8 】

これを理由として数式1にあっては n なるパラメーターが採用され被験成分値 $y(t_n)$ の内で互いの測定時刻 t_n が充分に離れているものを選びそれらを前記関数 F の変数として採用している。

【 0 0 1 9 】

定められた許容誤差の範囲内で被験成分値 $y(t_n)$ の経時的変化を近似するのにこのようにして決定された関数 F を使用できるか否かは数式1を用いて検査できる。原則として時刻 t_{n_0} における被験値 $y(t_{n_0})$ の近傍 U に属する時点 t_k のすべてについてその和を求めねばならない。とはいっても、これはエラーを含むとわかっている個々の被験成分値 $y(t_n)$ を、たとえば適当なフィルターにかけ、この和に含めないことを禁じるものではない。関数 F は一次式で表されるとは限らずまた被験成分値のみならずこの値の一次あるいは二次導関数をも変数として含む数式で表される。しかし、関数 F は一次式とするのが望ましい。中でも次にしめす a_0 から a_m を係数とする一次式をこの関数 F とすることが適当であることがわかっている。

40

【数 1 1】

$$F = a_0 + \sum_{j=1}^m y(t_{k-(m-j)\Delta n}) a_j$$

【0 0 2 0】

実際には次式の値を最小にする a_0 から a_m の値を関数 F の変数に係わる係数として採用する。また、そのためには、 a_0 から a_m の値を決定するために採用する時刻 t_n の時点数を必要充分の数にしておく必要がある。

【数 1 2】

$$\sum_{t_k \in U} \left[y(t_k) - a_0 - \sum_{i=1}^m y(t_{k-(m-i)\Delta n}) - \Delta t a_i \right]^2$$

10

【0 0 2 1】

本願発明の方法は何段階にも繰り返すことができ、それによって予測値 $y(t_{n_0} + t)$ から別のも一つの予測値 $y(t_{n_0} + 2t)$ さらにはさらに先々の予測値を算出が可能になる。すなわち一つの予測値 $y(t_{n_0} + nt)$ は本発明の方法を複数回繰り返すことで算出できることになる。この工程においては、予測対象にする時刻範囲を t 単位で変更しそれに応じて U が移動するが、その度に近傍 U に属する一繋ぎりの被験成分値を近似するために用いられる係数 a_0 から a_m を再計算することが重要である。

【0 0 2 2】

20

将来の時刻 t_n の時点における被験成分値 $y(t_n)$ を予測するために本発明になる方法を何段もの工程にして繰り返す替りに t としてより大きい値を採用しさらにそれに合わせて算出した係数 a_0 から a_m の値を用いることにより一段階で大きく離れた将来の $y(t_{n_0} + t)$ を求めることもできる。しかし、大きく離れるほど複数段の工程にし本方法を繰り返す方が高い精度の予測値を与えることがわかっている。

【0 0 2 3】

一意的に状態値が定まるシステムの動的振る舞いを一連の時刻 t_n で表される時点に対応した有限個の被験成分値 $y(t_n)$ で表現することが可能なことは文献：“Takens time delay embedding”, by T. Schreiber, Phys. Rep. 85, 1-64 (1999) に記載されている。この T. Schreiber になる出版物において使用された用語法においては被験成分値が対応する一連の時刻の内で直接隣り合う時点間の間隔を遅延と呼んでいる。この T. Schreiber になる出版物をここに記載することで、その内容を本願の記載を補完するための参照資料とするものである。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 2 4】

以下、添付図面を参照しながら、さらに詳細にわたって本願発明ならびにその実施例を説明する。ここで説明する特徴についてはそれぞれを単独であるいは適宜組み合わせることにより一層すぐれた本願発明の実施とすることができる。

【0 0 2 5】

図 1 には本願発明の装置における基本的な構成部品を示した。センサー 1 はある特定のパラメータについて一連の時刻 t_n の各時点における値を観測する。その観測結果である測定信号は、図示したケースでは無線方式であるが、受信機 2 に送出され、さらにマイクロプロセッサ 4 並びに記憶ユニット 5 を備えた分析ユニット 3 に伝達される。

40

【0 0 2 6】

以上に替えて入力ユニット 6 からデータならびにコマンドの双方を分析ユニット 3 に伝達することもできる。出力ユニット 7 からは結果が出力されるが同出力ユニット 7 はディスプレイやその他の一般的な出力機器であって良い。分析ユニット 3 においてなされるデータ処理はデジタル方式のものであり、それに要するアナログ・デジタル変換器が備わっていることは言うまでもない。この種の装置の基本構成は既知のもの（たとえば米国特許 5,507,288）でありここでその詳細の説明を要しない。また本願発明は広い範囲

50

の観測技術に対して適用できるものであり、上述の通り、めざす作業に必要な信号をその観測信号から導出できる限りにおいて様々な種類の観測信号を獲得する観察技術を採用できる。

【 0 0 2 7 】

図 2 はセンサー 1 の詳細を模式図により示すものであり、間質液は体内挿入型のカテーテル 10 を用いて皮下脂肪組織からポンプ 11 によって吸い出され分光分析器 12 を通過し廃棄液容器 13 に送出される。この分光分析器 12 においてはその中を間質液が通過する配管 14 があり、同配管には透明な測定セル 15 が配置されており同測定セル 15 には光センサー 16 発せられる光が一次光として照射される。同測定セル 15 を通過した光、二次光は光検出管 17 により測定され測定結果として獲得された信号は図示されてはいないある種の電子機器によって生データ信号に変換され、図 1 の模式図で説明的に示した通り分析ユニット 3 にまで送出・伝達される。分析ユニット 3 ではこの生データ信号から被験成分値 $y(t_n)$ を確定することになる。確定された同値 $y(t_n)$ に基づいて被験成分の一連の時刻 t_n における濃度が算出できる。実施例においてはこのこの被験成分値 $y(t_n)$ は時刻 t_n における患者のグルコースレベルの値である。

【 0 0 2 8 】

このような被験成分値 $y(t_n)$ は以上述べたものとは別の様々な方法によって確定することが可能であることはいうまでもない。たとえば、グルコースの酵素変換に基づきその過程で発生する過酸化水素を電気化学的に捉えるという方法が採用できる。

【 0 0 2 9 】

図 3 にはある患者のグルコースレベルの経時的变化を示すカーブを示した。同図 3 のグラフには説明のために 30 分後のグルコースレベルを予測する予測値が 2 箇所、バツ印およびプラス印で示されている。これらについては次の通りである。すなわち、これら 2 箇所の内バツ印で示した予測値は連続線が示すその後の獲得した実測値と良く一致しており、またその予測精度も優れている。このような予測値と実測値の良好な一致が起こるのは実際のグルコースレベルが予測後のインタバル期間にインシュリンの投与や炭水化物の摂取がなされない場合に限られることは自明の通りである。図 3 にプラス印で示した右側の予測値は問題をはらむ限界値以下のレベルになることを予測するものである。予測値がこのように低い値である場合には警告信号が発せられ、患者に対してグルコースレベルが危険なまでに低下する可能性を警告すると共にそれに対応して炭水化物の摂取しそのような低下が実際に起こらないようにすることを促すことになる。

【 0 0 3 0 】

図 3 のグラフにおいて曲線で表されている被験成分値 $y(t_n)$ は 1 秒間隔で観察された測定値に基づいている。このように頻繁に測定を実施することは統計的な手法によってデータの処理を進める上で有用なことであるが必ずしもこのような頻度で測定しなければならないというものではない。多くの利用目的にあっては、分レベルの測定間隔、たとえば 2 ないし 5 分間の間隔とすることで充分こと足りる。

【 0 0 3 1 】

ここで示した実施例にあっては、測定値はフィルタリング・アルゴリズムで処理される。すなわち各時刻において実測された測定値ごとにそれが作業用信号に及ぼす度合いに応じたウェイト係数で評価される（「制御可能型フィルタリング・アルゴリズム」と呼ばれる）。この型のフィルタリング・アルゴリズムにあっては信号変更パラメーター（測定を実施する時点に対応付けられ、すなわちチェンジオーバー時刻を示すパラメーターである）が測定時点ごとにその測定との密接な関係において観察される信号の変化に基づいて作成され、同ウェイト係数は各測定時点の測定値ごとに決定された信号変化パラメーターの関数として動的に適正化される。このようなフィルタリング・アルゴリズムはカルマン・フィルタ・アルゴリズムとして知られるものであり、たとえば独国特許第 1 0 3 4 3 8 6 3 . 7 号明細書に記載されている。ここで引用したこの独国特許はここでの引用をもって本願明細書の一部とみなすものである。

【 0 0 3 2 】

以下に記載する方法にあっては測定値を複雑な統計的処理に付す必要は発生しない。すなわち、それに替えて被験成分値 $y(t_n)$ の各々として、たとえば数個の測定値の平均値を当てることやさらには各測定値をそのまま被験成分値 $y(t_n)$ とすることができる。

【0033】

このようにして獲られた被験成分値 $y(t_n)$ は、まず、被験成分値

【数13】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に依存して定まる関数

【数14】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

を決定し、次に時刻 t_{n0} の時点の近傍 U における一連の経時的被験成分値を既定の誤差範囲²で近似する。一連の経時的被験成分値 $y(t_n)$ は一般には線形関係にあるものではないが、現実的には関係する係数を a_0 ないし a_m として次にしめす式が成立する。ここで関数

【数15】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

すなわち a_m や $t_{k-(m-1)\Delta n}$ に含まれるパラメータの値 m は当該システムの動的振る舞いを近似的に表現する相空間の次元数である。

【数16】

$$F = a_0 + \sum_{j=1}^m y(t_{k-(m-j)\Delta n}) a_j$$

【0034】

これら係数 a_0 ないし a_m は近傍 U からの一連の被験成分値を $y(t_k)$ とする次の数式の値を最小にする a_0 ないし a_m の値のセットとして求められる。

【数17】

$$\sigma^2 \geq \sum_{t_k \in U} \left[y(t_k) - a_0 - \sum_{i=1}^m y(t_{k-(m-i)\Delta n}) - \Delta t a_i \right]^2$$

【0035】

もし、測定値は高頻度で採取されそれらに対応した細かい間隔でつづく一連の測定時刻 t_n における被験成分値 $y(t_n)$ が算出される場合には互いに直接に隣り合う時刻 t_n において測定された被験成分値 $y(t_n)$ すべてを上掲の a_0 ないし a_m の値のセットを求めるための数式に使用するのでなく、前回から2個目、3個目あるいは4個目に当たる被験成分値を使用すること、すなわち n を1とせずそのほかの整数とすることが望ましい。時刻 t_{n0} の近傍 U に属する時刻 t_k の時点に対応するすべての値を上掲の式の通りに合計するのが原則であるが、たとえば適当なフィルターを使うことで、被験成分値 $y(t_k)$ の内で異常値と考えられるようなものを合計に算入する対象から除外することを禁ずるものではない。

【0036】

一連の被験成分値 $y(t_n)$ のそれぞれを測定するそれぞれの時刻 t_n は等間隔で並んでいることが理想である。しかし、ヒトや動物の生体における被験成分値はそれらの値同士のあいだで高い自己相関性を持っており、それらのある程度継続した時間にわたって観測する場合にあっては、この測定時刻の分布に少々のはらつきがあってもそれに基づいて算出する予測値への影響は十分に小さいものに留まる。たとえば、乳酸（空気が存在する環

10

20

30

40

50

境下での)やクレアチンの濃度は時間単位の期間にわたって高い自己相関関係を保っている。グルコースのような比較的速く変化する被験成分であっても30分間へたった2時点間の自己相関係数は0.8以上である。

【0037】

関数

【数18】

$$F(t_k, t_{k-\Delta n}, t_{k-2\Delta n}, \dots, t_{k-(m-2)\Delta n}, t_{k-(m-1)\Delta n})$$

に含まれるパラメターの値 m 、すなわちその中でヒトや動物生体内の被験成分濃度のモニタリングを行うことになる相空間の次元数は、様々なケースに対して一般的に適用できる一つの数が定まるものではない。これは本質的には、医療に関係して様々な成分の濃度を分析の対象とするがそれら濃度は互いに異なる独立変数のセットに依存することから当然である。糖尿病患者における血中グルコース濃度の場合は摂取したブレード単位の数と投与したインシュリンの量との2種類の値がこれらの変数になることが知られている。一般には、ここで言うパラメターの数値は独立変数の2倍プラス1の数より大きくとる必要はないことが知られている。したがって、図3に示した実施例の場合にあっては $m=5$ とすることができる。

【0038】

上述したように、パラメター、 m 、はシステムの動的振る舞いを表現する「テイクンズ時間遅延エンベディング」の方法にしたがって相空間を構築する時の相空間の次元数に対応する。現実的には、 m はほとんどのケースにおいて3から10までのいずれかの値とされるもので、その中でも5から8とするのが好ましいと考えられ、また実験的にその最適な値を決定することができる。相空間の次元数を決定する、すなわちこのパラメターの数を決定する方法の一つは、俗に「不適正隣接(false nearest neighbor)」分析と呼ばれる方法である。この方法については出版物:M. B. Kennel et al., Phys. Rev. A 45 3403 (1995) に記載がある。この参考文献として記載することで本願明細書の記述を補完すると共に、本明細書の一部とするものである。

【0039】

係数 a_0 ないし a_m が決定されると次の数式によって予測値の算出が可能となる。

【数19】

$$y(t_{n0} + \Delta t) = a_0 + \sum_{j=1}^m y(t_{(n0-(m-j)\Delta n)}) a_j$$

【0040】

その後、ここで算出された予測値を既定の閾値上限はたは下限と比較し、同予測値がその上限値および/または下限値を超えるとにしかるべく警告を発することになる。

【0041】

このように発せられた警告に対して当該患者が炭水化物を摂取したり、インシュリンを投与したりする対応をとることになるが血中のグルコースの濃度がこのように炭水化物を摂取したり、インシュリンを投与したりしたことに反応した変化を示すまでにはいくらかの時間を要する。したがって10ないし90分程度先立ってあるいはより好ましくは20ないし40分先立って被験成分値が予測できれば、同被験成分の濃度に関して次に生起する危険な上昇や下降に対する対抗措置をとる時間的余裕が生まれることになる。たとえば30分といった長い時間にわたる先々の予測を行う場合には $t = 30 \text{ min}$ として一段階でこの予測値を算出するよりも、たとえば一段階あたり5分として、同じ方法の予測を数回繰り返す方がより正確な被験成分の予測値が得られることがわかっている。繰り返しの各段階において前記係数 a_0 ないし a_m を既に算出した被験成分の予測値 $y(t_{n0} + t)$ の元に算出しなおす必要がある。ここで算出された係数 a_0 ないし a_m は時刻 $t_{n0} + t$ の時点における被験成分値のU近傍に属する一連の被験成分値 $y(t_n)$ を近似するために使用される。またその結果得られた値はさらに次の予測値 $y(t_{n0} + 2t)$ を算出す

10

20

30

40

50

るために使われる。このような段階的に進める方法に基づく場合には、予測する先の時刻までの間隔 t を予測を行うためのよりどころとしての実測値に基づく被験成分値 $y(t_n)$ の各々が関係する時点の時刻間隔と同一にすることが望ましい。もし一連の時刻 t_n の互いに隣り合う時刻間の間隔が dt であるならば予測時点までの期間 (t) は $t = dt \cdot n$ となる。

【0042】

以上述べた方法は将来の被験成分値 $y(t_n)$ の予測のために用いる他、実測値に対応してそれまでに算出された被験成分値 $y(t_n)$ の中に存在する異常値や測定エラーに基づいたものを見つけ出すためにも使用できる。図4に説明目的で示されたように、一般には測定で確認された被験成分値 $y(t_n)$ とそれら値を入手する以前に予測した被験成分予測値 $y(t_n)$ とのあいだには高い一致が認められる。スムーズな連続曲線は予測値の経時的動向を示すもので、短時間のあいだに強い変化を示す曲線は実測値の経時的動向を示している。予測先までの期間は2分であり合計15段階の予測が順次なされ最終的には30分後の値が予測されている。したがって図4では因みにy軸が血中グルコース濃度を示すのではなく、測定信号の強度をそのまま示している。電気化学的な観察により獲得したこの測定信号はその強度(ナノアンペアの単位の電流)の高低に対応して血中グルコース濃度が算出されるという関係にあるものである。

【0043】

関数 F を算出する元になる被験成分値

【数20】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

は「テイクンズの時間遅延エンベディング」方法にあつては構築され、そのなかでシステムの動的振る舞いを予想したり記録値を将来へ向かって外挿したりといった作業を行う相空間の各座標軸である考えられる。これら座標軸は遅延座標系とも称される。計算に当たってはこれら座標軸

【数21】

$$y(t_k), y(t_{k-\Delta n}), y(t_{k-2\Delta n}), \dots, y(t_{k-(m-2)\Delta n}), y(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

を変換し変換後の座標軸

【数22】

$$Ty(t_k), Ty(t_{k-\Delta n}), \dots, Ty(t_{k-(m-1)\Delta n})$$

のセットで F をあらわす方が有利となることがある。

【0044】

この座標軸のセットに対しては一次変換を行うのが好ましく、変換後の座標を図5に示したごとく、いわゆる差分のエリプソイドのメインとなる軸に沿って位置するいわゆる潜在座標とするのが便利である。図5においてはこのような差分のエリプソイドを2次元の相空間において示した。それによると相空間を構築する軸は遅延座標軸、 $y(t)$ と $y(t-k)$ となる。差分のエリプソイドは、それぞれを黒色の円で示した分布するデータ点を囲むことになる。またこれら黒色の円で示したデータは時間軸に沿って順次接続されると相間の関係を示す曲線を形成することになる。

【0045】

差分のエリプソイドは相空間に分散して位置するデータ点に基づいて計算できる。当該エリプソイドのメインの各軸はデータ点のその相空間内での方向に沿った分散を示している。図5にはさらに実行した変換によって形成された新しい相空間が2軸、 $T(1)$ と $T(2)$ 、によって示されている。第一の潜在座標軸 $T(1)$ は差分のエリプソイドの最長慣性軸に沿って延び、第二の潜在座標軸 $T(2)$ は二番目に長い慣性軸に沿って延びるものとする。数字上、潜在座標軸への変換は、たとえば、主成分分析(M. Otto, Chemometrics, Wiley, Weinheim(ドイツ), 1999年, 124から133頁)または単独値分解(

10

20

30

40

50

W.H. Press ら、Numerical Recipes, Cambridge University Press, Cambridge (UK), 1989年, 52 から 61頁) と呼ばれる手法によって実行できるものである。

【 0 0 4 6 】

このような潜在座標軸への変換を実行することで変換後の座標軸の中で一つあるいは数個の座標軸が関数 F に及ぼす影響を許容誤差範囲 の元で無視できるようになり、関数 F の計算に必要な分析において、その分だけ少ない数の座標軸を考慮するだけ良いことになる。

【 0 0 4 7 】

本願発明のこれらまたはこれら以外の特徴ならびにそれらがもたらす利点は以上の詳細説明ならびに別掲する請求項の記述から完全に理解できるものである。別掲する特許請求の範囲は同請求項における記述によって規定されるものであり、明細書に記述した特長や利点の個々の観点からの説明に左右されるものでない旨留意されたい。

10

【 0 0 4 8 】

上記で使用した表現、「好ましくは」、「広く」ならびに「典型的に」はそれらが言及する発明の請求範囲を限定するものでなくまたそれらと共に示した特徴がその通りであることが本願の特許請求範囲の発明を実施するにあたって決定的意味を持つとか、不可欠であるとか、あるいは重要であるとかの意味さえをも持つものではない。むしろ、このような表現は、そこで述べたものとは別の特徴に替えて採用できる、あるいは追加的に採用できるとの点を述べるに留まるものであり、したがって本願発明の実施にあってはこれらの特徴を採用しても採用しなくても本願発明の個々の実施は可能となるものである。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 9 】

【図 1】本願発明になるモニタリング装置のブロック図である。

【図 2】本願発明のモニタリング装置と併用するに適したセンサーの一例を示す模式図である。

【図 3】図 2 に示したセンサーが発する測定信号である。

【図 4】血中グルコース濃度の測定値と血中グルコース濃度の将来 3 0 分後の予測値である。

【図 5】相空間と同相空間中におけるデータの位置を模式図として例示するものである。

【符号の説明】

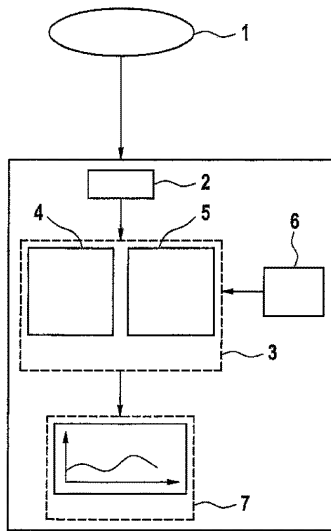
30

【 0 0 5 0 】

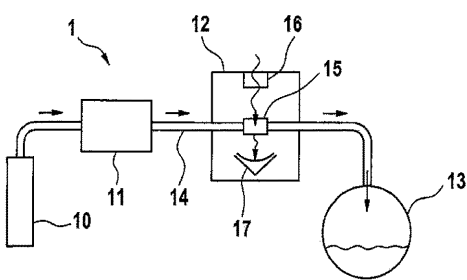
- 1 センサー
- 2 受信機
- 3 分析ユニット
- 4 マイクロプロセッサ
- 5 データ記憶ユニット
- 6 入力ユニット
- 7 出力ユニット
- 10 カテーテル
- 11 ポンプ
- 12 光学的測定ユニット
- 13 廃棄液容器
- 14 配管
- 15 測定セル
- 16 光センサー
- 17 光検出器

40

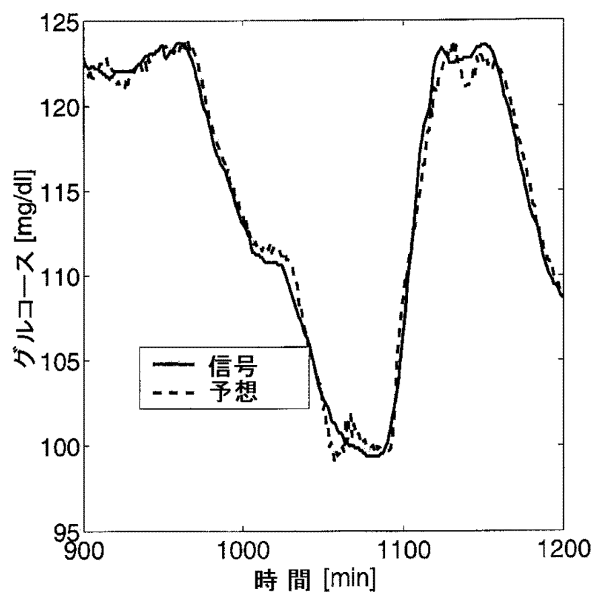
【図 1】



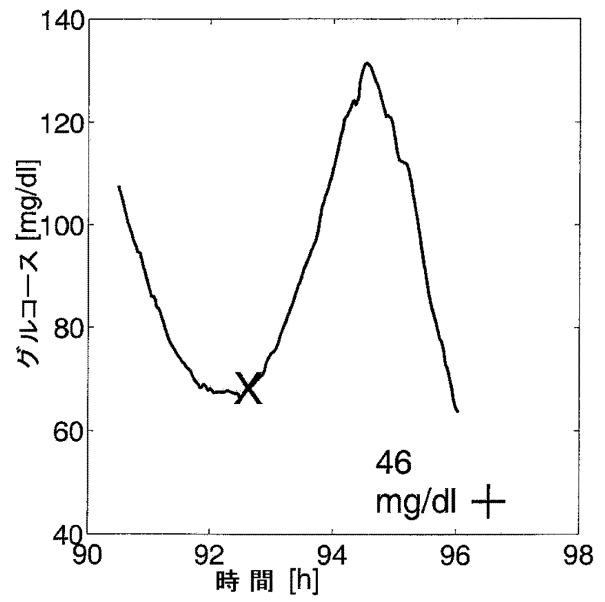
【図 2】



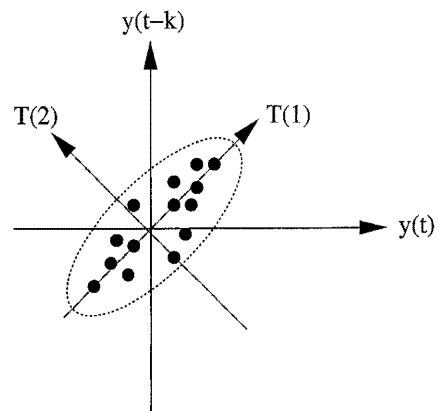
【図 4】



【図 3】



【図 5】



フロントページの続き

(72)発明者 ライナー ヘッガー

ドイツ連邦共和国、6 1 4 4 0 オーバーウアゼル、フェルトベルクシュトラッセ 33アー

合議体

審判長 郡山 順

審判官 石川 太郎

審判官 岡田 孝博

(56)参考文献 特表2004-506468(JP,A)

特開2004-53270(JP,A)

特開2003-345233(JP,A)

特開2001-212090(JP,A)

特開2003-245258(JP,A)

米国特許第6272480(US,B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/27 , A61B 5/14